

学位授与番号 医博乙第 1068 号
学位授与年月日 平成元年 11 月 15 日
氏 名 大 平 政 樹
学位論文題目 癌性腹膜炎治療を目的とする制癌剤徐放システムの実験的研究

論文審査委員 主 査 岩 橋
副 査 宮 崎 逸 夫
佐々木 琢 磨

内容の要旨および審査の結果の要旨

癌性腹膜炎に対し、新たな制癌化学療法システムの開発を目的として、生体内分解性高分子ポリ-L-乳酸を素材とする 5 フルオロウラシルポリ-L-乳酸マイクロカプセル (5 Fu-mc) を調整し、その薬剤徐放性及び抗腫瘍効果について実験的検討を行なった。実験には 5 週齢雌性ドンリュウラット (平均体重 142 g) を使用した。実験は以下の 5 つに分けて実施した。

1). 5 Fu-mc の徐放性及び分解に関する実験: in vitro と in vivo における 5 Fu-mc の分解を、in vivo では健常ラット 36 匹を使用し、検討した。2). 5 Fu-mc の急性毒性に関する実験: 健常ラット 47 匹を用い、腹腔内に 5 Fu-mc 及び 5 Fu 水溶液をそれぞれ投与、その生死を比較検討した。3). 5 Fu-mc の全身的副作用に関する実験: 健常ラット 32 匹を用い、腹腔内に 5 Fu-mc 及び 5 Fu 水溶液をそれぞれ投与、血液・生化学的検査及び組織学的検査を実施し、検討した。4). 癌性腹膜炎ラットにおける 5 Fu-mc の腹腔内投与後の 5 Fu の動態: 癌性腹膜炎モデルのラット 24 匹を用い、5 Fu-mc 又は 5 Fu 水溶液をそれぞれ腹腔内に投与し、腹水中 5 Fu 濃度、血中 5 Fu 濃度及び臓器内 5 Fu 濃度を測定、検討した。5). 5 Fu-mc の抗腫瘍性に関する実験: 癌性腹膜炎モデル 100 匹を用い、ラット腹腔内に 5 Fu-mc 又は 5 Fu 水溶液を投与、その延命効果について比較検討した。

以上の実験より以下の知見を得た。5 Fu 結晶をポリ-L-乳酸にて被覆した 5 Fu-mc は直径約 200 μ m の小粒子であり、5 Fu を約 40% 含有していた。5 Fu-mc からの 5 Fu 放出時間は in vitro で約 50 時間、in vivo で約 48 時間であった。5 Fu 放出後のポリ-L-乳酸の腹腔内代謝は緩徐であり、2 ケ月で約 1% の重量減少を認めたのみであった。5 Fu-mc は該当量の 5 Fu 水溶液と較べ、その毒性発現の期間や症状には変化を認めなかった。又、病理組織学的検討においても高い安全性を有していた。5 Fu-mc を AH-130 癌性腹膜炎ラットの腹腔内に投与した場合の 5 Fu 濃度は、腹水中では長時間高値を示したのに反し、血中では低値であった。この結果は該当量の 5 Fu 水溶液腹腔内投与と較べて有意な生命延長と、軽微な全身的副作用となつて示された。以上のことから、5 Fu-mc は癌性腹膜炎における化学療法の一手段として、十分にその有用性を発揮するものと考えた。

以上、本研究は徐放性制癌化学療法剤を新たに作製し、治療の困難な癌性腹膜炎に対する基礎的実験を行なったもので、癌治療上有意義な労作と評価された。